

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

B27
BREVET D'INVENTION

N° 901.111

Classif. Internat.: A61K

Mis en lecture le: 15 -03- 1985

A61K 47/00 R

B27

LE Ministre des Affaires Economiques,

INF A61K 47/00 1

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention

Vu le procès-verbal dressé le 22 novembre 1984 à 15 h 30

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : BENFAR représentée par
Marcelle VANDERLINDEN
25 B, rue Emile Vandervelde, 7210 Cuesmes

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

DOC
un brevet d'invention pour Compositions pharmaceutiques à libération pro-
longée, leur procédé de préparation et leur utilisation

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit
de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans
préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et
éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 décembre 1984

PAR DELEGATION SPECIALE

le Directeur

L. WUYTS

901111

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

BENFAR, représentée par Marcelle VANDERLINDEN

pour :

**"Compositions pharmaceutiques à libération prolongée,
leur procédé de préparation et leur utilisation".**

901111

"Compositions pharmaceutiques à libération prolongée, leur procédé de préparation et leur utilisation".

La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques à administrer par voie orale et dont le ou les principes actifs se libèrent de façon lente et régulière, à leur procédé de préparation et à leur utilisation.

L'intérêt qui se manifeste actuellement en thérapeutique vis-à-vis de ces formes galéniques dites "à libération prolongée" provient des avantages qu'elles présentent par rapport aux formes conventionnelles, lesquelles libèrent leur principe actif de façon plus rapide ou plus brutale.

Parmi ces avantages, on citera, notamment :

- leur aptitude à produire dans l'organisme des concentrations en principe actif plus uniformes dans le temps en éliminant les effets "en dents de scie" caractérisés par des pics où la concentration en médicament excède le niveau thérapeutique et engendre des effets secondaires et des vallées où cette même concentration s'abaisse en-dessous de la zone efficace;
- la possibilité qu'elles offrent d'assurer une imprégnation médicamenteuse suffisante à l'organisme pendant les périodes où les prises de médicament

00111

sont irrégulières voire absentes, par exemple pendant les périodes nocturnes et pour des médicaments à courte durée d'action;

- 5 - la diminution des variations interindividuelles des taux sanguins en médicament, obtenues par la prolongation et la régularisation de la résorption;
- la réduction du nombre de prises journalières, ce qui simplifie la posologie et entraîne une meilleure observance du patient vis-à-vis de cette posologie;
- 10 - la possibilité d'utiliser des doses élevées de médicament tout en minimisant le risque d'atteindre les concentrations toxiques, en particulier dans les cas de médicaments dont l'indice thérapeutique est peu élevé.

15 Actuellement, les types de compositions les plus utilisées dans le domaine de la libération prolongée du ou des principes actifs sont les comprimés et les microgranules.

20 La présente invention a pour but de prévoir une composition pharmaceutique à libération prolongée destinée à l'administration par voie orale comprenant une substance pharmacologiquement active et un excipient assurant une libération plus lente, plus régulière, plus progressive et plus durable de la substance thérapeutique active après
25 administration, que les compositions pharmaceutiques du même type connues jusqu'à présent.

A cet effet, suivant l'invention, l'excipient pharmacologiquement acceptable est constitué d'un mélange d'au moins de diméthylpolysiloxane,
30 d'acide silicique, de mannanes et/ou de galactanes,

90111

3

de xanthanes et d'algues micronisées.

Avantageusement, le mélange susdit comprend de 15 à 50 parties en poids de diméthylpolysiloxane, de 30 à 100 parties en poids d'acide silicique, de 30 à 100 parties en poids de mannanes ou de galactanes et/ou d'un mélange de mannanes et de galactanes, de 50 à 150 parties en poids de xanthanes et de 25 à 75 parties en poids d'algues micronisées.

Suivant une forme de réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, le mélange précité comprend environ 25 parties en poids de diméthylpolysiloxane, 50 parties en poids d'acide silicique, 50 parties en poids de mannanes ou de galactanes et/ou d'un mélange de mannanes et de galactanes, 75 parties en poids de xanthanes et 50 parties en poids d'algues micronisées.

Suivant une réalisation particulièrement avantageuse de l'invention, l'excipient comprend un mélange de mannanes et de galactanes.

L'invention se rapporte également à la préparation de ces compositions pharmaceutiques à libération prolongée ainsi qu'à leur méthode d'utilisation, qui consiste à administrer par la voie orale ladite composition à des doses thérapeutiquement efficaces.

Comme on vient de le mentionner précédemment, la composition pharmaceutique de la présente invention est constituée d'une substance pharmacologiquement active et d'un excipient pharmacologiquement acceptable formé d'un mélange comprenant de

901111

4

15 à 50 parties en poids et de préférence 25 parties en poids de diméthylpolysiloxane, de 30 à 100 parties en poids et de préférence 50 parties en poids d'acide silicique, de 30 à 100 parties en poids et de préférence 50 parties en poids de mannanes ou de galactanes ou d'un mélange de mannanes et de galactanes, de 50 à 150 parties en poids et de préférence 75 parties en poids de xanthanes et de 25 à 75 parties en poids et de préférence 50 parties en poids d'algues micronisées.

On obtient des résultats particulièrement intéressants lorsque l'on utilise un mélange de mannanes et de galactanes.

En fait, l'excipient de la présente invention a la propriété de former dans l'estomac un hydrocolloïde dont la digestion, sans apport calorique, se prolonge dans le temps, en provoquant ainsi une absorption ralentie du ou des principes actifs. Ce ralentissement de la digestion du ou des principes actifs est en fait provoqué principalement par l'effet de synergie qu'assurent les mannanes, les galactanes ou le mélange de mannanes et de galactanes sur les xanthanes. Les galactanes, mannanes et xanthanes sont des polysaccharides bien connus d'origine animale ou végétale. Ainsi qu'on l'a déjà précisé précédemment, on obtient des résultats particulièrement intéressants lorsque l'excipient comprend un mélange de mannanes et de galactanes. L'acide silicique quant à lui sert en fait de support au diméthylpolysiloxane, qui est un liquide visqueux qui vient

001111

s'adsorber sur celui-ci, et qui est un ingrédient de base pour pommade ou un véhicule de médicament à application topique bien connu en pharmacie. Le diméthylpolysiloxane 500 convient particulièrement bien à cet effet.

5 L'avantage des préparations ou formes posologiques unitaires de l'invention, telles que comprimés, capsules, granules, du point de vue médical consiste donc dans la possibilité de réduire
10 fortement les doses de produit actif au bénéfice de la santé du patient.

Le rapport pondéral de l'excipient à la substance pharmacologiquement acceptable des compositions pharmaceutiques de l'invention est de préférence
15 de l'ordre de 1/5 à 5/1, ces compositions contenant, par exemple, de 5 à 500 mg de substance active par dose unitaire.

Comme principe actif utilisable, on peut citer toutes les substances solides, ou rendues
20 telles, administrables par la voie orale et dont les caractéristiques pharmacologiques et/ou pharmacocinétiques sont telles qu'il y a avantage à les présenter sous une forme à libération prolongée, et
25 telles que, par exemple, les dérivés xanthiques, les antiinflammatoires, les β -bloquants, les inhibiteurs calciques, les antiépileptiques, les benzodiazépines, les diurétiques, les analgésiques, certaines substances hormonales, les antidépresseurs, cette énumération étant non limitative.

30 On obtient les compositions pharmaceutiques à libération prolongée de l'invention en mélan-

901111

6

geant la substance pharmacologiquement active et
l'excipient, en les tamisant, en les granulant éven-
tuellement et en les comprimant, pour obtenir par
exemple un comprimé de poids et de dureté voulus.

5

Il doit être entendu que la présente
invention n'est en aucune façon limitée aux formes
de réalisation ci-dessus et que bien des modifications
peuvent y être apportées sans sortir du cadre du
présent brevet.

10

15

20

25

901111

7

REVENDEICATIONS.

5 1. Composition pharmaceutique du type à libération prolongée destinée à l'administration par voie orale comprenant une substance pharmacologiquement active et un excipient pharmacologiquement acceptable, caractérisée en ce que l'excipient est constitué d'un mélange d'au moins de diméthylpolysiloxane, d'acide silicique, de mannanes et/ou de galactanes, de xanthanes et d'algues micronisées.

10 2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le mélange susdit comprend de 15 à 50 parties en poids de diméthylpolysiloxane, de 30 à 100 parties en poids d'acide silicique, de 30 à 100 parties en poids de mannanes ou
15 de galactanes ou d'un mélange de mannanes et de galactanes, de 50 à 150 parties en poids de xanthanes et de 5 à 75 parties en poids d'algues micronisées.

20 3. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que le mélange précité comprend environ 25 parties en poids de diméthylpolysiloxane, 50 parties en poids d'acide silicique, 50 parties en poids de mannanes ou de galactanes ou d'un mélange de mannanes et de galactanes, 75 parties en poids de xanthanes et 50 parties en poids d'algues
25 micronisées.

30 4. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le mélange précité comprend un mélange de mannanes et de galactanes.

5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le

90111

diméthylpolysiloxane est du diméthylpolysiloxane
500.

5 6. Composition suivant l'une quelconque
des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle
est sous une forme posologique unitaire, telle que
comprimé, capsule, granule .

10 7. Composition suivant l'une quelcon-
que des revendications 1 à 6, caractérisée en ce
que le rapport pondéral de l'excipient à la subs-
tance pharmacologiquement acceptable est de l'ordre
de 1/5 à 5/1.

15 8. Composition suivant l'une ou l'autre
des revendications 6 et 7, caractérisée en ce
qu'elle contient de 5 à 500 mg de substance active
par dose unitaire.

20 9. Composition suivant l'une quelconque
des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la
substance pharmacologiquement active est choisie
dans le groupe comprenant les dérivés xanthiques,
les antiinflammatoires, les β -bloquants, les
inhibiteurs calciques, les antiépileptiques, les ben-
zodiazépines, les diurétiques, les analgésiques, les
hormones et les antidépresseurs.

25 10. Composition pharmaceutique du type
à libération prolongée destinée à l'administration
par voie orale, telle que décrite ci-dessus.

30 11. Procédé de préparation de la compo-
sition pharmaceutique du type à libération prolon-
gée suivant l'une quelconque des revendications
1 à 10, caractérisé en ce que l'on mélange la subs-
tance pharmacologiquement active et l'excipient,
les tamise, les granule éventuellement et les com-

901111

9

prime.

12. Méthode d'utilisation de la composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'on l'administre par voie orale à des doses thérapeutiquement efficaces.

BRUXELLES, le 22 novembre 1984

P. Pon. de BENFAA, représentée par

P. Pon. du Bureau GEVERS

société anonyme

Marcelle
Vanderlincken.

15

20

25

30

**KINGDOM OF BELGIUM
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS**

B27

PATENT No. 901.111

Int. Class. A61K

Date of application: 01-15-1985

The Ministry of Economic Affairs,
Pursuant to the Law of May 24, 1954 pertaining to patents for inventions,
Pursuant to the Report issued on November 22, 1984 at 3: 30 pm, at the Industrial
Property Department.

ORDERS:

Article 1: that the patent for the invention titled:

**“SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, THEIR
PREPARATION PROCESS AND USES”.**

Be issued to the company referred to as “BENFAR”, represented by
Marcelle VANDERLINDEN
25 B, rue Emile Vandervelde, 7210 Cuesmes, Belgium

represented by the Gevers S.A. Law Offices of Brussels, Belgium.

Article 2. This patent is issued without prior review of any associated risks and perils,
without warrantee concerning the reality, novelty or merits of the invention, or the
accuracy of its description, and without prejudice to rights of third parties.

A copy of the specifications of the invention (the purpose, the description and any
potential drawings) is to be attached to the order herein, signed by the concerned party
and filed with the patent application.

Brussels, December 14, 1984
L. WUYTS, Director by Special Delegation

90111

DESCRIPTIVE MEMORANDUM*[REPORT]**

Submitted in support of the
PATENT APPLICATION

filed by

BENFAR, represented by Marcelle VENDERLINDEN
for the invention titled:

“Sustained release pharmaceutical compositions, their preparation process and uses”.

“SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, THEIR PREPARATION PROCESS AND USES”.

The invention herein relates to pharmaceutical compositions to be administered orally, the active ingredient(s) of which are released slowly and regularly, and to preparation procedures as well as to uses.

Current therapeutic interest in these galenical forms, termed “sustained release”, arises out of their advantage in comparison to traditional forms, which release their active ingredients faster and more coarsely.

Among these advantages the following are relevant:

- Capacity to produce in an organism more uniform concentrations over time of the active ingredient while eliminating “sawtooth” effects, characterized by peaks, when the drug concentration exceeds therapeutic levels and creates side-effects, and valleys, when the drug concentration drops below effective therapeutic levels;
- Possibility of assuring an impregnation of the drug in an organism in sufficient quantities during periods of time, when the administration of the drug is irregular or even absent, for example during the night, and for drugs with a short span of action;
- Decrease in variations of drug blood levels among individuals, obtained by increased and more regular resorption;
- Reduction in the number of drug administrations per day, which simplifies drug dosage and leads to better patient compliance with the dosage;
- Possibility of using high doses of a drug, while minimizing the risks of toxic concentrations, particularly in the case of drugs, for which the therapeutic index is low.

Currently, the kinds of pharmaceutical compositions, which are most widely used in the sustained release domain, are tablets and micro-granules.

It is an object of the invention to develop a sustained release, pharmaceutical composition for oral administration, containing a pharmacologically active substance and an excipient, so as to ensure that release of the active ingredient, following administration, occurs at a slower rate, more evenly, more gradually and over a longer time, in comparison to pharmaceutical compositions of the same kind currently known.

Pursuant to the invention, a pharmacologically acceptable excipient consists of a mixture of at least dimethylpolysiloxane, silica, mannans and/or galactans, xanthans, and micronized algae.

Advantageously, the aforementioned mixture contains 15 to 50 parts by weight of dimethylpolysiloxane, 30 to 100 parts by weight of silica, 30 to 100 parts by weight of mannans and/or galactans, and/or a mixture of mannans and galactans, 50 to 150 parts by weight of xanthans and 25 to 75 parts by weight of micronized algae.

In a particularly advantageous embodiment of the invention, the aforementioned mixture contains approximately 25 parts by weight of dimethylpolysiloxane, 50 parts by weight of silica, 50 parts by weight of mannans, and/or galactans, and/or a mixture of mannans and galactans, 75 parts by weight of xanthans and 50 parts by weight of micronized algae.

In a particularly advantageous embodiment of the invention, the excipient consists of a mixture of mannans and galactans.

The invention also relates to the preparation of these sustained release pharmaceutical compositions and to methods of using them, which consist of administering said composition orally at therapeutically effective dosage levels.

As previously mentioned, the inventive drug composition consists of a pharmacologically active substance and a pharmacologically acceptable excipient, comprising a mixture that contains 15 to 50 parts by weight and preferably 25 parts by weight of dimethylpolysiloxane, 30 to 100 parts by weight and preferably 50 parts by weight of silica, 30 to 100 parts by weight and preferably 50 parts by weight of mannans and/or galactans or of a mixture of mannans and galactans, 50 to 150 parts by weight and preferably 75 parts by weight of xanthans and 25 to 75 parts by weight and preferably 50 parts by weight of micronized algae.

Particularly interesting results are obtained, when a mixture of mannans and galactans is utilized.

In fact, the inventive excipient has the property of forming a hydrophilic colloid in the stomach, the digestion of which, without the support of heat, is prolonged, thus creating slower absorption of the active ingredient(s). Essentially, it is the synergistic effect of the mannans and galactans or of the mixture of mannans and galactans on the xanthans, which causes the slower digestion of the active ingredient(s). Mannans, galactans and xanthans are well known polysaccharides of animal or plant origin. As previously mentioned, particularly good results are obtained when the excipient consists of a mixture of mannans and galactans. As for the silica, it is in fact used as a support for the dimethylpolysiloxane, which is a viscous liquid that is absorbed by the former and is an ingredient used as a base for ointments or as a well-known pharmaceutical vehicle for drugs, which are administered topically. Dimethylpolysiloxane 500 is particularly suitable for this purpose.

From a medical point of view, the advantage of inventive single-unit preparations or doses, such as tablets, capsules or granules, lies in the possibility of greatly reducing the dosage of active ingredient, which is beneficial to the patient's health.

The ratio by weight of the excipient to the pharmacologically acceptable product of the inventive drug composition preferably ranges from 1 : 5 to 5 : 1, these compositions containing for example from 5 to 500 mg of active ingredients per unit dosage.

All solid substances or substances, which can be transformed into solid substances and administered orally and the pharmacological and/or pharmaco-kinetic characteristics of which are such that it is advantageous for them to be offered in a sustained release form, such as xanthic derivatives, anti-inflammatory agents, beta blockers, calcium channel blockers, anti-epilepsy drugs, benzodiazepines, diuretics, analgesics, certain hormone substances, anti-depressants, can be used as active ingredients, this list not being exhaustive.

The inventive, sustained release, pharmaceutical compositions is obtained by mixing, screening, optionally granulating and compressing the pharmacologically active substance and the excipient, a tablet of the desired weight and volume being obtained.

It should further be understood that the present invention is not limited in any way to the embodiments mentioned above and that many modifications are possible without departing from the limits of the present invention.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition of the sustained release type and intended for oral administration, comprising a pharmacologically active substance and a pharmacologically acceptable excipient, wherein the excipient comprises a mixture containing at least dimethylpolysiloxane, silica, mannans, and/or galactans, xanthans and micronized algae.

2. The composition of to claim 1, wherein the aforementioned mixture contains 15 to 50 parts by weight of dimethylpolysiloxane, 30 to 100 parts by weight of silica, 30 to 100 parts by weight of mannans or galactans, or a mixture of mannans and galactans, 50 to 150 parts by weight of xanthans, and 5 to 75 parts by weight of micronized algae.

3. The composition of claim 2, wherein the aforementioned mixture contains about 25 parts by weight of dimethylpolysiloxane, 50 parts by weight of silica, 50 parts by weight of mannans and/or galactans, or a mixture of mannans and galactans, 75 parts by weight of xanthans, and 50 parts by weight of micronized algae.

4. The composition of one of the claims 1 to 3, wherein the aforementioned mixture contains a mixture of mannans and galactans.

5. The composition of one of claims 1 to 4, wherein the dimethylpolysiloxane is dimethylpolysiloxane 500.

6. The composition of one of the claims 1 to 5, wherein this composition is a single dose unit, such as a tablet, capsule or granule.

7. The composition of one of claims 1 to 6, wherein the ratio by weight of the excipient to the pharmacologically acceptable substance ranges from 1:5 to 5:1.

8. The composition of claims 6 or 7, wherein the composition contains 5 to 500 mg of the active ingredient per unit dose.

9. The composition of one of claims 1 to 8, wherein the pharmacologically active substance is chosen from the group comprising xanthic derivatives, anti-inflammatory agents, beta blockers, calcium channel inhibitors, anti-epilepsy drugs, benzodiazepines, diuretics, analgesics, hormones and anti-depressants.

10. A pharmaceutical composition of the sustained release type intended for oral administration, as described above.

11. A process for preparing the pharmaceutical composition of the sustained release type of one of Claims 1 to 10, wherein the pharmacologically active substance is mixed with the excipient, sifted, possibly granulated, and compressed.

12. A method of using the pharmaceutical composition of one of the claims 1 to 10, wherein the composition is administered orally at therapeutically effective levels.

Brussels, November 22, 1984

Signed by BENFAR, represented by Marcelle Vanderlinden
And Gevers Law Offices, S.A.